

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

Revisão sistemática

Mestrado Integrado em Medicina

OBJETIVOS TERAPÊUTICOS NA DISLIPIDEMIA NO IDOSO POLIMEDICADO

Mariana Raquel do Couto Domingues

Tese de Mestrado sob a Orientação de
Dra. Maria da Conceição da Costa Outeirinho

Porto, 2017

Índice

.....	1
Resumo	1
Introdução	1
Objetivos	1
Desenvolvimento	1
Conclusões	1
Abstract	2
Introduction	2
Goals	2
Development	2
Conclusions	2
Palavras-chave / Key words.....	3
Lista de Abreviaturas	4
Introdução	5
Materiais e Métodos	9
Resultados	11
Estatinas nos doentes idosos com Insuficiência Renal Crónica	11
Estatinas nos doentes diabéticos.....	19
Estatinas na população idosa.....	23
Discussão	27
Agradecimentos	30
Bibliografia	31

Resumo

Introdução

O aumento da população idosa nos países ocidentais torna-a cada mais relevante na prática clínica. As doenças cardiovasculares são a principal causa de mortalidade em Portugal. Um reconhecido fator de risco para as doenças cardiovasculares é a dislipidemia. Este facto levou ao desenvolvimento e instituição de terapêutica com o objetivo de diminuir estes valores e á identificação de valores alvo para LDL-C, triglicédeos e HDL-C. As estatinas são os fármacos mais utilizados para o tratamento da dislipidemia. Dado que nos idosos há um maior risco de toxicidade devido ao tratamento e um benefício menor devido à presença de outras comorbilidades que interferem na sobrevivência dos doentes, os mesmos encontram-se muitas vezes submedicados para a dislipidemia.

Objetivos

Realizar uma revisão sistemática da literatura publicada para averiguar em que situações está recomendado o uso de estatinas nos idosos com dislipidemia e outras comorbilidades e polimedicados, quais as doses que podem ser usadas e quais os valores alvo para os níveis de colesterol.

Desenvolvimento

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica de estudos originais, normas de orientação clínica, revisões sistemáticas e meta-análises nas bases de dados eletrónicas MEDLINE (PubMed), Scopus e CHOCRANE de material pertinente publicado sobre o tema entre janeiro de 2000 e janeiro de 2017, nas línguas portuguesa e inglesa.

Conclusões

O uso de estatinas em idosos é recomendado nas mesmas situações em que está recomendado para a população geral. Não se observa uma maior incidência de efeitos adversos nos idosos em comparação com a população geral. Na insuficiência renal crónica há limitações ao uso de estatinas e as doses que podem ser usadas estão relacionadas com a taxa de filtração glomerular, sendo independente da idade do doente. Na presença de diabetes mellitus há definição de valores alvo específicos para os doentes com dislipidemia e diabetes mellitus, não estando dependente da idade do doente.

Abstract

Introduction

The increase in the elderly population in Western countries makes them more relevant in clinical practice. Cardiovascular diseases are the main cause of mortality in Portugal. A recognized risk factor for cardiovascular disease is dyslipidemia. This led to the establishment of therapeutics for dyslipidemia and the appearance of target values for LDL-C, triglycerides and HDL-C. Statins are one of the drugs used for the treatment of dyslipidemia. Since there is a greater risk of toxicity due to treatment in the elderly and a lesser benefit due to the presence of other co-morbidities that interfere with patient survival, they are often sub-medicated for dyslipidemia.

Goals

To carry out a systematic review of the published literature to find out when the use of statins is recommended in the elderly people with dyslipidemia and other comorbidities, which doses can be used and which target values for cholesterol levels are desirable

Development

A bibliographic search of original studies, norms of clinical orientation, systematic reviews and meta-analyzes was conducted in the electronic databases MEDLINE (PubMed), Scopus and CHOCRANE regarding pertinent material published on the subject between January of 2000 and January of 2017, in the Portuguese and English languages

Conclusions

In the elderly people the use of statins is recommended in the same situations as the ones in general population. There is no increased incidence of adverse effects in the elderly people compared to the general population. In chronic renal failure there are limitations to the use of statins and in the doses of statins that can be used but is related to the rate of glomerular filtration, it is independent of the age of the patient. In the presence of diabetes mellitus there is definition of specific target values for patients with dyslipidemia and diabetes mellitus, they are independent of age.

Palavras-chave / Key words

Dyslipidemia; target values; statins; elderly; chronic illness; chronic kidney disease; hypertension; diabetes;

Lista de Abreviaturas

Apo B: Apolipoproteína B

AVC: Acidente Vascular Cerebral

CKD3: Stage 3 of Chronic Kidney Disease

CKD4: Stage 4 of Chronic Kidney Disease

CKD5: Stage 5 of Chronic Kidney Disease

DM: Diabetes Mellitus

DGS: Direção Geral de Saúde

EAM: Enfarte Agudo de Miocárdio

ESC/EAS: European Society of Cardiology /European Atherosclerosis Society

HDL: High Density Lipoprotein

HDL-C: High Density Lipoprotein Cholesterol

HMG-CoA: 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A redutase

HTA: Hipertensão Arterial

IRC: Insuficiência Renal Crónica

KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes

LDL: Low Density Lipoprotein

LDL-C: Low Density Lipoprotein Cholesterol

RCV: Risco Cardiovascular

SCA: Síndrome Coronária Aguda

TFG: Taxa de Filtração Glomerular

Introdução

As alterações demográficas, sociais e o desenvolvimento na área da saúde no último século, levou ao aumento da população idosa nos países ocidentais, por esta razão os idosos assumem um papel cada vez mais relevante na prática clínica. Com este fenómeno aumentou em paralelo o número de doenças crónicas não transmissíveis e a multimorbilidade (National Guideline 2016). A idade e a presença de comorbilidades torna o tratamento nestes doentes um verdadeiro desafio.

As doenças cardiovasculares são a principal causa de mortalidade na Europa e no Mundo, daí a importância de atuar nos fatores de risco (Nichols, Townsend et al. 2014, Gouni-Berthold and Berthold 2015). Em 2014 30,7% das mortes em Portugal foram devido a doenças do aparelho circulatório, correspondendo a 27,3% da mortalidade nos homens e 34,2 % nas mulheres, as regiões mais afetadas foram o Alentejo Central, Alentejo Oeste e Viseu Dão Lafões (INE 2016). Já em 2015, a percentagem dos falecimentos por doenças do aparelho circulatório, foi de 29,7%, sendo esta a principal causa de morte (Pordata 2017).

A dislipidemia é reconhecida como um importante fator de risco de doenças cardiovasculares, pois as alterações que ocorrem nas concentrações de lípidos e lipoproteínas ao longo da vida levam ao aumento do risco de doença aterosclerótica (Kreisberg and Kasim 1987).

A dislipidemia é caracterizada por um fluxo aumentado de ácidos gordos livres, ou aumento dos valores de triglicédeos, ou valores diminuídos de lipoproteínas de alta densidade (HDL) ou valores elevados de proteínas de baixa densidade (LDL) e aumento da apolipoproteína (apo) B (Kolovou, Anagnostopoulou et al. 2005). Contudo há que ter em conta que existem variações normais dos valores de lípidos e lipoproteínas no sangue com a idade. A concentração total de colesterol no plasma aumenta progressivamente após os vinte anos de idade, atingindo o pico máximo nos homens entre os 50 e 60 anos e nas mulheres entre os 60 e os 70 anos; e a LDL também aumenta progressivamente em ambos os sexos após os 20 anos de idade (Kreisberg and Kasim 1987).

Na prática clínica os testes para a identificação e vigilância de dislipidemia são o doseamento plasmático de colesterol total, triglicédeos, HDL-C e LDL-C (Wu and Li 2016).

Níveis altos de LDL-C estão associados ao aumento de risco de eventos cardiovasculares e a terapêutica com o objetivo de diminuir os valores de LDL reduz o risco de doença cardiovascular (Musunuru 2010). Esta premissa levou à definição de valores alvo para LDL-C, triglicédeos e HDL-C e ao aparecimento de algoritmos para calcular o risco cardiovascular para cada indivíduo, tendo em conta não só o valor total de colesterol e o valor de HDL como também a idade, género, tensão arterial e se é ou não fumador (Miller 2009).

As guidelines atuais focam-se na diminuição dos níveis de LDL através do uso de fármacos para diminuir o colesterol em intervenções primárias e secundárias (Brunzell, Davidson et al. 2008,

Adhyaru and Jacobson 2015, Catapano, Graham et al. 2016). Esta abordagem é extensivamente apoiada por vários estudos prospetivos (Miller 2009).

A aterosclerose é uma doença multifatorial que envolve a interação de causas genéticas e fatores ambientais (Falk 2006). Caracteriza-se por um processo inflamatório crónico que afeta as artérias de grande e médio calibre ao longo de todo o sistema cardiovascular. É a principal causa de morbidade e mortalidade no mundo ocidental e os homens tem maior propensão para desenvolver esta doença. Nos últimos anos devido às alterações dieta, e aumento do stress a incidência nas mulheres está a aumentar. O tempo de progressão das lesões é variável geralmente o processo começa na infância e as primeiras manifestações surgem na idade adulta média a tardia, sendo que placa fibrosa demora entre 15 a 30 anos a formar-se. Os locais primariamente afetados são zonas de baixa tensão de cisalhamento ou turbulência aumentada, como bifurcações ou zonas de curvatura como a artéria aorta, as artérias cerebrais, as coronárias e as artérias poplíteas (Falk 2006, Mallika, Goswami et al. 2007).

No processo de formação da placa ocorre acumulação de células do músculo liso juntamente com macrófagos e linfócitos T; formação de tecido conjuntivo, incluindo fibras de elastina e proteoglicanos; acumulação de lípidos principalmente esterres de colesterol e colesterol livre no interior das células. Existem várias hipóteses para tentar explicar os fatores do desencadeantes aparecimento destas lesões, duas das mais importantes são a hipótese da lesão endotelial e a hipótese da oxidação. As células de músculo liso proliferam na lesão endotelial, estas células de músculo liso estão cheias de colesterol e sofrem necrose, o que provoca a formação de uma placa. Há seis tipos de lesões ateroscleróticas: a lesão do tipo I que é caracterizada pela presença de acumulação de lípidos na camada íntima dos vasos, acompanhada das células de espuma - macrófagos cheios de vesículas de gordura no citoplasma; as lesões do tipo II que são caracterizadas por aumento do número de células espumosas e envolvimento das células musculares lisas, que se dispõem em camadas estratificadas, formando uma lesão que já se observa em microscopia ótica; as lesões de tipo III que são a transição entre lesões subclínicas (I e II) e a lesão patológica, tipo IV e as quais se observam, na microscopia de luz, amplas faixas de lípidos ao longo da camada íntima, que se designam de lagos de lípidos; as lesões do tipo IV caracterizam-se por ateromas, com um núcleo grande de lípidos extracelulares e crescimento intraluminal da lesão; as lesões do tipo V são caracterizadas pelo desenvolvimento de uma cápsula fibrosa sobre o ateroma, e subdividem-se em tipo Va (tecido fibroso em camadas), tipo Vb (calcificada com depósitos lipídicos) ou tipo Vc (muito tecido fibroso, quase nenhuns lípidos, sem presença de calcificação). As lesões tipo IV e V são instáveis e podem romper, levando à formação de trombos que em vasos de menor calibre podem provocar isquemia (estas lesões são macroscópicas, visíveis ao longo da íntima dos vasos); as lesões do tipo VI caracterizam-se pelo aparecimento de outros processos como hematomas e lacerações, à medida que os lípidos

trombogénicos do ateroma entram em contacto com o sangue ocorre trombose devido a agregação plaquetar (Singh, Mengi et al. 2002).

Estão já bem identificados os fatores de risco que contribuem para o seu aparecimento e potenciação para além da dislipidemia, tal como a diabetes mellitus, o tabagismo e a hipertensão arterial. A dislipidemia é o único fator de risco suficiente para o desenvolvimento de aterosclerose, mesmo na ausência de outros fatores de risco (Roberts 2000). Nos adultos com níveis de colesterol total plasmático inferiores a 150 mg/dl e níveis de colesterol LDL inferior a 100 mg/dl os sintomas de aterosclerose são raros (Falk 2006) (Roberts 2000). Se os níveis de colesterol LDL forem inferiores a 80 - 100 mg/dl os outros fatores de risco não são suficientes para causar aterosclerose. Se ocorrer dislipidemia os outros fatores de risco aceleram o processo degenerativo (Roberts 2000).

Os benefícios do uso de estatinas consistem no atraso de progressão e promoção da regressão da placa aterosclerótica nos seus diferentes estágios de desenvolvimento, desde lesões precoces, como aterosclerose subclínica até lesões tipo V ou VI (Grobbee and Bots 2003). O tempo necessário para se observarem efeitos da terapêutica com estatinas na placa aterosclerótica ainda não está bem definido, embora se encontrem já estudos que se debruçaram sobre este assunto, como por exemplo “A systematic review of the time course of atherosclerotic plaque regression” de 2014 analisou 52 estudos com este objetivo. Os autores concluíram que os estudos com uma duração média de 19,7 meses identificavam uma regressão na placa aterosclerótica. No entanto não foi possível afirmar que esse era o tempo necessário para se obter tal resultado, podendo a regressão da placa ter acontecido antes. Em estudos com tempo de duração inferior a 12 meses a regressão da placa aterosclerótica foi menos frequentemente encontrada. A magnitude da regressão era tanto maior quanto maior a redução na concentração de LDL e a intensidade da terapêutica com estatinas. Nos resultados que obtiveram, os autores sugerem um período de tratamento intensivo de pelo menos 24 meses para se obter regressão na placa aterosclerótica, antes de suspender a terapêutica ou permitir ao doente a participação em atividades de grande esforço físico (Noyes and Thompson 2014). Outra meta-análise de estudos com períodos de follow-up de 3, 4 e 5 anos também mostrou regressão na placa aterosclerótica com terapêutica intensiva com estatinas (Kang, Wu et al. 2004).

Os valores-alvo de colesterol total, LDL-C e HDL-C são definidos de acordo com os níveis de risco cardiovascular. Segundo a norma da DGS “Abordagem Terapêutica das dislipidemias no Adulto” (019/2011, atualizada em 2017), num doente com risco cardiovascular baixo (SCORE <1%) a moderado (SCORE entre 1-5%) pretende-se que a concentração total de colesterol seja inferior a 190 mg/dl, e LDL-C inferior a 115 mg/dl. No doente assintomático e com risco cardiovascular alto (SCORE ≥ 5% a <10%), e na pessoa com dislipidemia familiar aterogénica e hipertensão de grau 3 (≥180 e/ou ≥110 mmHg) o HDL-C deve ser inferior a 100 mg/dl. No doente com risco cardiovascular muito alto (doença CV clinicamente evidente, diabetes tipo 2 ou tipo 1

com um ou mais fatores de risco CV e/ou lesão de órgão-alvo, doença renal crónica grave [TFG < 30 ml/min/1.73 m²] ou um nível de SCORE ≥ 10%) o valor de LDL-C deve ser inferior a 70 mg/dl. Se não for possível atingir o valor alvo de colesterol total e LDL, é desejável atingir uma redução igual ou superior a 50% do LDL-C. (019/2011 Atualizada em 2017)

As estatinas são fármacos de primeira linha perante as alterações dos lípidos, nomeadamente na redução dos níveis de colesterol no sangue, ao interferirem com a produção de colesterol no fígado (Golomb and Evans 2008). Há muitos estudos que mostram benefícios significativos do seu uso na prevenção primária e secundária e na prevenção de eventos coronários e cerebrovasculares. As estatinas são inibidores da 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A redutase. A sua ação farmacológica consiste em inibir a via do mevalonato, a biossíntese de colesterol e isoprenoides ao inibir a HMG-CoA redutase e induzir a expressão do gene e a formação do recetor de LDL na superfície dos hepatócitos.

O resultado é um aumento na extração e diminuição da percentagem sanguínea de LDL-C e dos seus precursores, lipoproteína de densidade intermédia e lipoproteína de densidade muito baixa. Para além de diminuir a LDL-C, e aumentarem HDL-C, as estatinas tem efeitos pleiotrópicos como melhorar a função endotelial, reduzir a inflamação e reduzir a formação de trombos (Golomb and Evans 2008, Manisty, Mayet et al. 2009, Zhou and Liao 2010). Identificadas como redutoras dos eventos cardiovasculares e da mortalidade em doentes com doença coronária ou com elevado risco cardiovascular (Lim 2013, Bruckert and Ferrieres 2014, Chou, Dana et al. 2016).

No entanto, alguns artigos questionam o uso de estatinas de forma indiscriminada em doentes com perfil lipídico alterado (McTaggart and Jones 2008, Hippisley-Cox and Coupland 2010, Redberg and Katz 2012, Mansi, Mortensen et al. 2013).

Dado que nos idosos há um risco maior de toxicidade devido ao tratamento e um benefício menor devido à presença de outras comorbilidades que interferem na sua sobrevivência, os doentes idosos encontram-se muitas vezes submedicados para a dislipidemia.

Está em aberto se os valores alvo definidos pelas guidelines são adequados para a população mais idosa, quando iniciar a terapêutica nestas faixas etárias, como monitorizar o tratamento e quais as doses adequadas. Está também por esclarecer, se a eficácia destes fármacos se mantem em doentes com outras comorbilidades e polimedicados. Assim é meu objetivo através de uma revisão sistemática da literatura publicada averiguar em que situações está recomendado o uso de estatinas nos idosos com dislipidemia e outras comorbilidades e polimedicados, quais as doses que podem ser usadas e quais os valores alvo para os níveis de colesterol.

Materiais e Métodos

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica de estudos originais, normas de orientação clínica, revisões sistemáticas e meta-análises nas bases de dados eletrônicas MEDLINE (PubMed), Scopus e CHOCRANE de material pertinente publicado sobre o tema entre janeiro de 2000 e janeiro de 2017, nas línguas portuguesa e inglesa. As palavras chave utilizadas foram várias, em inglês: Dyslipidemia; polymedication; polypharmacie; elderly; cardiovascular disease; heart failure; cronic kidney disease; hipertension; statin; dyslipidemia treatment; depression; chronic illness; diabetes. Foram também utilizados os termos em português: idosos, polimedicados, dislipidemia, taxa de mortalidade, doença cardiovascular, hipertensão estatinas, doença crónica, insuficiência renal, insuficiência hepática, diabetes. A pesquisa bibliográfica foi feita entre outubro de 2016 e maio de 2017. Numa primeira fase a pesquisa foi dirigida para o tema da dislipidemia e o seu tratamento. Foram identificados 20 artigos, dos quais se descartaram 8 por não serem pertinentes ao tema em estudo. Posteriormente a pesquisa focou-se na procura de estudos originais e revisões sistemáticas e meta-análises de forma a relacionar o tratamento da dislipidemia e doentes idosos com comorbilidades. Dessa pesquisa foram selecionados 35 artigos de investigação, 20 de revisão, 7 meta-análises e 6 normas de orientação clínica pela sua relação e pertinência com o tema. Posteriormente foram pesquisados os artigos integrais dos artigos selecionados.

Dos artigos identificados foram selecionados 20 artigos de investigação, 11 de revisão, 4 meta-análises e 6 normas de orientação clínica pela sua relação e pertinência com o tema após análise geral, baseada no título, abstract, e conclusões. Definiram-se como critérios de inclusão:

- População: doentes com idade superior a 60 anos, com pelo menos dois problemas de saúde (uma comorbilidades) sendo um deles dislipidemia
- Intervenção: utilização de estatinas em doentes idosos polimedicados
- Outcome: doses de estatinas a ser utilizadas e valores alvo de colesterol durante o tratamento

Foram excluídos os estudos com idade média da amostra inferior a 60 anos, aqueles em que a amostra não contemplava idosos, estudos em doentes sem comorbilidades e os que não abordavam o uso de estatinas.

Embora esteja definido como idosos os indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos e sendo objetivo deste trabalho estudar a utilização de estatinas nesta faixa etária, devido à escassez de estudos nesta faixa etária, decidimos integrar na nossa revisão estudos com idade média 60 anos.

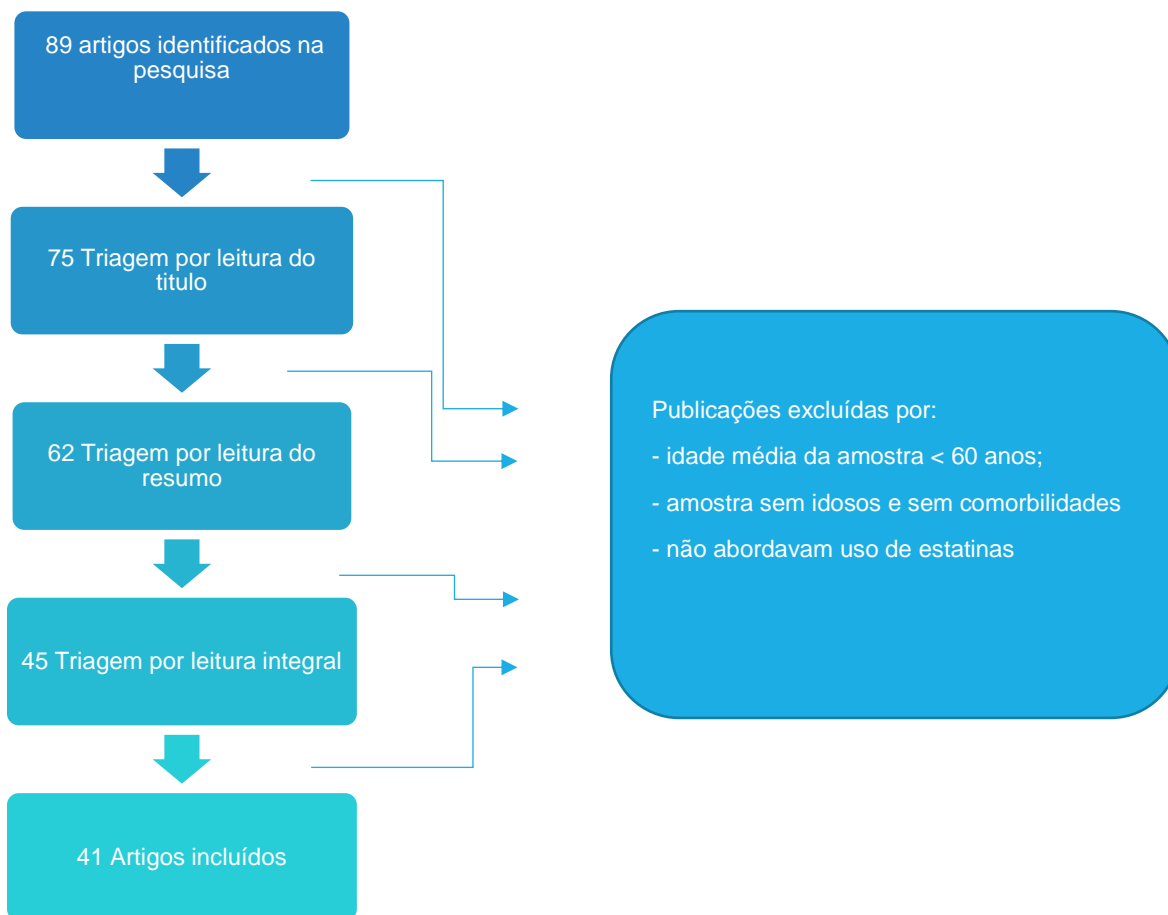


Imagem 1. Fluxograma da seleção de artigos.

Para avaliação do nível de evidência e força de recomendação foi utilizada a escala de SORT, da American Family Physician (tabela 2).

Tabela I. Escala SORT, da American Family Physician.

	Classificação	Significado
FR	A	Recomendação baseada em evidência consistente, de boa qualidade, orientada para o doente
	B	Recomendação baseada em evidência inconsistente, de qualidade limitada, orientada para o doente
	C	Recomendação baseada em consensos, prática clínica, opinião, orientada para a doença ou séries de casos acerca do diagnóstico, tratamento, prevenção ou rastreio
NE	1	Estudos de boa qualidade, evidência orientada para o doente.
	2	Estudos de qualidade limitada, evidência orientada para o doente
	3	Outra evidência

Legenda: FR- Força de Recomendação. NE- nível de evidência

Resultados

Estatinas nos doentes idosos com Insuficiência Renal Crónica

Há evidências clínicas e epidemiológicas que apoiam a dislipidemia como um fator de risco para início ou progressão da doença renal crónica (Hou, Lv et al. 2013).

Segundo a National Kidney Foundation, nos EUA, em pacientes com IRC está recomendado um nível de LDL-C <100 mg/dl (Suzuki, Watanabe et al. 2013). Para atingirmos esta concentração podemos recorrer ao uso de estatinas. Contudo o seu uso com insuficiência renal crónica ainda suscita dúvidas na prática clínica. Por exemplo num estudo recente foi observado que em doentes com história prévia de evento coronário agudo e diminuição da função renal a prescrição da prevenção secundária recomendada é inferior à dos doentes sem insuficiência renal. Estes doentes também têm menor probabilidade de iniciar o tratamento de prevenção quando este é prescrito, menor probabilidade de prosseguirem com o tratamento e maior probabilidade de o tratamento ser descontinuado (Khedri, Szummer et al. 2017).

Os efeitos do uso de estatinas em doentes com insuficiência renal moderada a grave têm sido tratados em vários estudos. Um dos primeiros a surgir neste âmbito é “The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial.” (SHARP). Este é um dos principais artigos neste tema, consistindo num estudo duplamente cego randomizado com uma boa amostra (9270 doentes com IRC, 3023 em diálise e 6247 não em diálise), com idade média de 62 anos. No SHARP estudou-se a ação de sinvastatina 20 mg + ezetimibe 10mg em doentes com IRC, confirmando-se que a combinação sinvastatina + ezetimibe também diminui de forma segura a morte por doença coronária na população com IRC, sem prejuízo significativo para a função renal. Contudo não demonstrou redução de outras causas de morte cardiovasculares. Também não avaliou valores alvo diferentes dos estabelecidos nas guidelines (Baigent, Landray et al. 2011).

Outro estudo posterior ao SHARP comparou a ocorrência de efeitos adversos em doentes com IRC e dislipidemia com valores de LDL-C superiores a 120 mg/dl apesar de já tratados com dose mínima de estatina. Estudou dois grupos com duas estratégias terapêuticas: prescrever o dobro da estatina habitual ou adicionar à dose habitual de estatina 10 mg de ezetimibe por dia. E mostrou que nos doentes com IRC estadio 1 e 2 não houve diferenças na ocorrência de efeitos adversos. Mas nos estadios 3 a 5, o grupo em que se duplicou a dose de estatina teve uma percentagem de efeitos adversos de 38,4% contra 10 % no grupo estatina + ezetimibe, o que indica que a combinação de ezetimibe + estatina será mais segura. Este estudo não especificou

quais as estatinas que avaliou, nem as doses utilizadas, bem como os valores alvo a atingir na população estudada (Suzuki, Watanabe et al. 2013).

Estudos revistos sobre o uso de estatinas em doentes com IRC também não consideraram o uso destes fármacos contraindicado (Wanner, Krane et al. 2005, Shepherd, Kastelein et al. 2008, Fellstrom, Jardine et al. 2009, Baigent, Landray et al. 2011, Suzuki, Watanabe et al. 2013, Palmer, Navaneethan et al. 2014, Rysz, Gluba-Brzózka et al. 2015, Messow 2017). Estes estudos avaliaram o uso de diferentes estatinas e doses de estatinas em doentes com IRC mas não foram testados novos valores alvo para os níveis de colesterol na população idosa.

Na meta-análise “Meta-analysis of statins in chronic kidney disease: who benefits?” foram analisados 13 estudos em que os participantes foram doentes com IRC nos estadios 3 a 5 e pacientes transplantados renais. Observou-se que na IRC de estadio 3 o uso de estatinas reduziu a incidência de eventos cardiovasculares major e a taxa de mortalidade por todas as causas em pacientes com ou sem história de doença cardiovascular prévia, no estadio 4 ocorreu diminuição de eventos cardiovasculares major mas não obtiveram resultados para a taxa de mortalidade por todas as causas e mortalidade cardiovascular e no estadio 5 o resultado do tratamento com estatinas foi pequeno e estatisticamente não significativo. Nos doentes transplantados observou-se um efeito protetor na morte por doença cardiovascular (Messow 2017). Nesta meta-análise não se especificaram quais as doses ideais de estatinas a serem utilizadas na população nem se estudaram novos valores alvo para os níveis de colesterol a atingir nos doentes com IRC.

No SHARP considerou-se que todos os doentes com IRC beneficiavam do uso de estatinas, mas posteriormente outros estudos surgiram a contestar esta decisão (Harbin, Amadio et al. 2014). Dois dos artigos revistos não mostraram benefício significativo na redução de risco de eventos cardiovasculares com o uso de estatinas em pacientes em hemodiálise (Wanner, Krane et al. 2005, Fellstrom, Jardine et al. 2009). Contudo estudos realizados especificamente em pacientes com diabetes e dislipidemia que realizam hemodiálise mostraram efeitos positivos do uso da rosuvastatina e atorvastatina em eventos cardíacos fatais e não fatais (Holdaas, Holme et al. 2011, Marz, Genser et al. 2011). Outro estudo mostrou que, em doentes que já faziam previamente estatinas, não foram identificados fatores para a sua descontinuação, após início da hemodiálise (Kim, Langworthy et al. 2014).

Nos doentes transplantados renais as estatinas parecem reduzir a ocorrência de eventos cardiovasculares mas permanece incerto o efeito das estatinas na mortalidade geral, AVC, função hepática e toxicidade nos doentes transplantados (Palmer, Navaneethan et al. 2014). Esta revisão da Cochrane não avaliou que doses de estatinas produziam melhores efeitos, nem estudou valores alvo diferentes dos das guidelines.

Diferentes estatinas parecem ter efeitos diferentes no rim. No entanto, faltam estudos que comparem o uso de diferentes estatinas na IRC (Strippoli 2009).

Nos doentes com IRC, tanto nos que iniciaram hemodiálise como nos que não iniciaram hemodiálise, verifica-se o efeito das estatinas na diminuição do risco de doença cardíaca, mas não na diminuição do risco de doença cardiovascular (Suzuki, Watanabe et al. 2013).

Os doentes com IRC são considerados doentes de alto risco para o tratamento de dislipidemia, mas alguns estudos questionam a necessidade de prevenção primária para doenças cardiovasculares em todos os doentes com IRC. Outros destacam que poderão só precisar de medicação os doentes com outros fatores de risco (doença cardiovascular pré-existente) (Harbin, Amadio et al. 2014). Numa revisão da Cochrane publicada em 2009 e com revisão em 2014 que englobou 50 estudos, concluiu-se que as estatinas tinham um papel importante na prevenção primária e secundária de eventos cardiovasculares e na taxa de mortalidade por doenças cardiovasculares (Palmer, Navaneethan et al. 2014).

Tabela II. Estudos originais.

Autor e ano	População	Idade Média (anos)	% Idosos	Intervenções	Conclusões	FR e NE
Khedri, M., et al. (2017)(Khedri, Szummer et al. 2017) Ensaio clínico coorte de base populacional	75129	69 ± 12	NR	Avalia a prescrição de fármacos, início do tratamento e continuação do mesmo no primeiro ano após a ocorrência de um SCA em doentes com disfunção renal.	Pacientes de alto risco com disfunção renal e com história prévia de SCA têm menos probabilidade de lhe ser prescrito, de iniciar e de manter o tratamento de prevenção secundária.	A1
Baigent, C., et al. (2011) (Baigent, Landray et al. 2011) Ensaio clínico randomizado caso-controlo	9270	62	30%*	Avalia a segurança e eficácia da combinação sinvastatina 20 mg + ezetimibe 10 mg em doentes com IRC.	A utilização de sinvastatina 20mg + ezetimibe 10 mg reduziu de forma segura a incidência de eventos ateroscleróticos major em doentes com IRC.	A1
Suzuki, H., et al. (2013)(Suzuki, Watanabe et al. 2013) Ensaio clínico randomizado,	286	64 ± 12	NR	Compara duas estratégias: prescrever o dobro da estatina habitual ou adicionar à dose habitual de estatina	Nos doentes com IRC estadio 1 e 2 os efeitos adversos foram idênticos nos dois grupos. Nos estadios 3 a 5, o	B2

caso-controlo, não duplamente cego.				10 mg de ezetimibe por dia.	grupo em que se duplicou a dose de estatina teve uma percentagem de efeitos adversos maior.	
Shepherd, J., et al. (2008) (Shepherd, Kastelein et al. 2008) Ensaio clínico randomizado duplamente cego	10003	58 ± 8	18,48 %	Compara o uso de atorvastatina 80 mg com atorvastatina 10 mg em pacientes com IRC e TFG < 60ml/min/1.73 m ² .	A atorvastatina 80 mg foi considerada segura e eficaz.	A1
Fellstrom, B.C., et al. (2009)(Fellstrom, Jardine et al. 2009) Estudo clínico prospetivo, duplamente cego.	2776	64,2 ± 8,6	NR	Segurança e eficácia da rosuvastatina 10 mg em doentes em hemodiálise.	Dose segura, mas sem efeito significativo na taxa de mortalidade por doenças cardiovasculares, EA M não fatal ou AVC não fatal.	A1
Wanner, C., et al. (2005)(Wanner, Krane et al. 2005) Estudo clínico prospetivo, duplamente cego.	1255	65,7 ± 8,3	NR	Compara o uso de atorvastatina 20 mg vs placebo em doentes com DM e a realizar hemodiálise	Nos doentes com DM tipo 2 a fazer hemodiálise com valores de LDL-C entre 80 a 190 mg/dl o uso de atorvastatina não produziu efeitos na redução dos eventos cardiovasculares.	B2
Legenda. NE- nível de evidência; NR – não reportado; * percentagem relativa a doentes acima dos 60 anos incluindo idosos						

Tabela III. Meta-análises e estudos de revisão.

Referência	Estudos	Intervenção	Conclusões	FR e NE
Messow, C.M. (2017)(Messow 2017)	Meta-análise de 13 estudos	Compara o uso de estatinas com o uso de placebo em doentes com IRC,	O uso de estatinas está indicado nos doentes com IRC CKD3, está provavelmente indicado no estadio CKD4 e não está indicado	A1

		nos seus diferentes estadios.	no estadio CKD5. O uso de estatinas também está indicado nos doentes com transplante renal funcionante	
Palmer, S.C., et al. (2014) (Palmer, Navaneethan et al. 2014)	Meta-análise de 50 estudos	Benefícios e perigos do uso de estatinas na IRC, comparando o uso de estatinas com placebo, tratamento standard e sem tratamento	Confirma os benefícios das estatinas em estadios precoces da IRC e apoia as guidelines atuais sobre os valores alvo a atingir na população com IRC.	A1
Rysz, J., et al. (2015)(Rysz, Gluba-Brzózka et al. 2015)	Artigo de revisão	Analisa os artigos mais recentes da literatura sobre o uso de estatina nos doentes com IRC. Avalia as doses de estatinas a utilizar com base nas recomendações do KDIGO	As estatinas são seguras nos doentes com IRC estadio 1 e 2. Nos estadios 3-5 o seu uso permanece controverso.	A1
Harbin, M., et al. (2014) (Harbin, Amadio et al. 2014)	Artigo de crítica a 1 estudo	Análise crítica ao estudo SHARP	As estatinas não devem ser utilizadas nos doentes com IRC se não existir uma razão válida.	C2
Marz, W., et al. (2011)(Marz, Genser et al. 2011)	Artigo de crítica a 1 estudo	Análise crítica ao estudo 4D	Doentes com DM tipo 2 em hemodiálise a atorvastatina 20 mg é segura para reduzir o colesterol	C2
Holdaas, H., et al. (2011)(Holdaas, Holme et al. 2011)	Artigo crítica a 1 estudo	Análise crítica do estudo AURORA	Doentes com DM tipo 2 hemodialisados não beneficiam com o uso de rosuvastatina 10 mg.	C2
Kim, J.J., et al. (2014)(Kim, Langworthy et al. 2014)	Artigo de revisão	Avalia o uso de estatinas em doentes com IRC em hemodiálise	Doentes em hemodiálise não devem iniciar estatinas. Não descontinuar as estatinas em doentes que iniciam hemodiálise.	A1
Strippoli, G.F.M. (2009)(Strippoli 2009)	Meta-análise de 50 estudos	Avalia os benefícios e perigos associados ao uso de várias estatinas em doentes em pré-diálise, dialisados e	O uso de estatinas nestes doentes é seguro.	A1

		pós-transplante renal.		
Palmer, S.C., et al. (2014)(Palmer, Navaneethan et al. 2014)	Meta-análise de 22 estudos	Avalia os efeitos benéficos e efeitos laterais das estatinas em doentes transplantados renais. Não avaliou doses nem valores alvo.	Os efeitos do uso de estatinas em doentes transplantados renais foram incertos.	A1
Legenda. FR – força de recomendação ; NE – nível de evidência				

Segundo as guidelines da European Society of Cardiology (ESC)/European Atherosclerosis Society (EAS) de 2011 os pacientes com insuficiência renal crónica moderada a severa devem ser encarados como doentes de muito alto risco e recomenda um valor alvo de LDL-C inferior a 70 mg/dl (Catapano, Graham et al. 2016). A International Atherosclerosis Society (IAS) sugere que nos doentes com insuficiência renal crónica o valor ideal de LDL-C deve ser inferior a 100 mg/dL. (Society 2013)

A Kidney Disease Improving Clinical Outcomes (KDIGO) não identifica valores alvo para o colesterol total e relaciona a TFG com o uso de estatinas. Em adultos com idade ≥ 50 anos e TFG <60 ml/min/1.73 m², sem transplante renal e que não estejam a fazer diálise, recomenda-se o tratamento com estatina + ezetimibe. Nos adultos com idade ≥ 50 anos e IRC com TFG ≥ 60 ml/min/1.73 m² recomenda-se o tratamento com estatina (Tonelli and Wanner 2013).

Tabela IV. Doses recomendadas pela KDIGO, em adultos com IRC, para cada estatina em função da TFG (Tonelli and Wanner 2013, Rysz, Gluba-Brzózka et al. 2015)

Tipo de Estatina	TFG ≥ 90 ou 60-89 ml/min/1.73 m ²	TFG 45-59 ou <15 ml/min/1.73 m ²
Lovastatina	Igual à população geral	Não estudada
Fluvastatina	Igual à população geral	80
Atorvastatina	Igual à população geral	20
Rosuvastatina	Igual à população geral	10
Sinvastatina + Ezetimibe	Igual à população geral	20 + 10
Pravastatina	Igual à população geral	40
Sinvastatina	Igual à população geral	40
Pitavastatina	Igual à população geral	2

Os antihipertensores são fármacos muito utilizados no tratamento da tensão arterial alta sistólica e/ou diastólica. A vasta literatura sobre este assunto confirma o seu efeito na redução de mortalidade e morbidade por doenças cardiovasculares. (Franklin and Wong 2013, Mahmood, Levy et al. 2014, Thomopoulos, Parati et al. 2015, Cameron, Lang et al. 2016) Sendo a hipertensão uma das doenças mais comuns nos idosos, uma das questões colocada foi se ocorreria interferência na ação destes fármacos quando usados com as estatinas. No que diz respeito ao uso de estatinas concomitante com antihipertensores, a maioria dos artigos revistos não apresenta objeção ao seu uso conjunto, não surgindo questões de intolerância relativamente aos mesmos.(Tonelli, Sacks et al. 2006, McTaggart and Jones 2008, Rump, Baranova et al. 2008, Mancía, Parati et al. 2010, Prandin, Cicero et al. 2010, Kanaki, Sarafidis et al. 2013, Ikdahl, Rollefstad et al. 2016) Nenhum dos estudos indicou novos valores alvo para os níveis de colesterol em pacientes idosos com hipertensão, nestes pacientes não houve necessidade de doses de estatina diferentes das da população geral.

Outros estudos destacaram o efeito antihipertensor que as estatinas também podem ter sozinhas. (Kuklinska, Mroczko et al. 2010, Prandin, Cicero et al. 2010, Kanaki, Sarafidis et al. 2013, Ikdahl, Rollefstad et al. 2016) No artigo “Effects of Low-Dose Atorvastatin on Arterial Stiffness and Central Aortic Pressure Augmentation in Patients With Hypertension and hypercholesterolemia” no qual se verificou que baixas doses de atorvastatina ao longo de 6 meses reduzem a rigidez das artérias em pacientes com hipertensão moderada e hipercolesterolemia, o que foi associado à redução na pressão central da artéria aorta. (Kanaki, Sarafidis et al. 2013) Contudo outros estudos não apoiam que as estatinas tenham um efeito antihipertensor significativo.(Tonelli, Sacks et al. 2006, Mancía, Parati et al. 2010).Como o “Statins, antihipertensive treatment, and blood pressure control in clinic and over 24 hours: evidence from PHYLLIS randomised double blind trial” em que a adição de estatina não mostrou um efeito adicional na redução da pressão arterial.(Mancía, Parati et al. 2010) Apesar de nem todos os estudos serem concordantes sobre o efeito antihipertensor das estatinas, este não deve ser descartado como possível contribuição extra para a redução do risco cardiovascular pelas mesmas.

Tabela V. Artigos originais.

Referência	População	Idade média (anos)	% idosos	Intervenção	Conclusão	FR e NE
Mancía, G., et al. (2010)(Mancía, Parati et al. 2010) Estudo	508	58 ± 6,7	NR	Investiga possibilidade das estatinas reduzirem pressão arterial e níveis de colesterol.	As estatinas não foram efetivas na redução da pressão arterial.	B2

caso-controlo, randomizado, duplamente cego.						
Rump, L.C., et al.(Rump, Baranova et al. 2008) Ensaio clínico, duplamente cego, com grupos paralelos.	872	59,8	34,2	Compara a eficácia e tolerância de sinvastatina 20 mg + valsartan com sinvastatina 40 mg + valsartan	Boa tolerância, redução significativa da hipertensão arterial e dos níveis de colesterol. Melhor com a maior dose de sinvastatina.	B2
Ikdahl, E., et al. (2016) (Ikdahl, Rollefstad et al. 2016) Estudo observacional	50	61	NR	Utilização de rosuvastatina (com doses progressivas entre 20 e 40 mg) em doentes com doença inflamatória crónica associada a hipertensão arterial e aumento da rigidez arterial.	A terapêutica com rosuvastatina diminui os níveis de colesterol e melhora a pressão e rigidez arterial.	B2
Kanaki, A.I., et al (2013)(Kanaki, Sarafidis et al. 2013) Ensaio clínico randomizado, duplamente cego, caso-controlo	50	59,7 ± 8,9	NR	Efeitos de baixas doses de atorvastatina na rigidez das artérias, na pressão arterial média e na hipercolesterolemia.	A atorvastatina 10 mg melhorou a rigidez nas artérias, reduziu a pressão arterial e diminui os níveis de colesterol.	B2
Prandin, M.G., et al. (2010) (Prandin, Cicero et al. 2010) Estudo prospetivo de grupos paralelos	284	59,5 ± 7	37,7	Estuda o efeito antihipertensor de atorvastatina 10 mg, sinvastatina 40 mg, pravastatina 40 mg.	Os resultados apoiam a existência de um efeito anti-hipertensor das estatinas.	B2
Legenda. FR – força de recomendação ; NE – nível de evidência						

Estatinas nos doentes diabéticos

A diabetes é outro fator de risco cardiovascular muito conhecido. Segundo a norma de orientação para o tratamento das dislipidemias da DGS (019/2011) os doentes com Diabetes tipo I ou 2 com um ou mais fatores de risco cardiovascular e/ou lesão de órgão alvo enquadram-se no grupo de risco cardiovascular muito alto, recomendando um nível de LDL inferior a 70 mg/dl. (019/2011 Atualizada em 2017) A ESC/EAS Guidelines, que define os níveis de risco menciona a diabetes mellitus em dois níveis. Doentes com diabetes mellitus com lesão de órgão alvo como proteinúria ou com outro fator de risco associado como ser fumador, hipertensão ou dislipidemia são classificados como doentes de muito alto risco. Todos os outros doentes com diabetes mellitus são classificados como alto risco. (Cardiology 2016) Nas ESC/EAS Guidelines para os doentes com muito alto risco os valores de LDL-C recomendados também são inferiores a 70 mg/dl, nos doentes com alto risco o valor de LDL-C recomendado é inferior a 100 mg/dl. (Catapano, Graham et al. 2016) A American Diabetes Association recomenda valores alvo iguais à ESC/EAS Guidelines.(Catapano, Graham et al. 2016) No artigo “American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease” recomenda-se em doentes com doença cardiovascular estabelecida e diabetes mellitus o valor alvo < 55 mg/dl (risco extremo). Nos doentes com diabetes mellitus e um ou mais fatores de risco define valor alvo de LDL-C <70 mg/dl. Para os doentes com diabetes mellitus sem outros fatores de risco estabelece valor alvo de LDL-C <100mg/dl.(Jellinger, Handelsman et al. 2017)

Tabela VI. Normas de Orientação Clínica tratamento da dislipidemia nos doentes com diabetes.

Normas de Orientação Clínica	Recomendações	FR e NE
DGS (2017) – 019/2011(019/2011 Atualizada em 2017)	Nos doentes com diabetes tipo I ou 2 recomenda um nível de LDL-C inferior a 70 mg/dl	A1
ESC/EAS Guidelines (2016) (Catapano, Graham et al. 2016)	ESC/EAS Guidelines para os doentes com muito alto risco os valores de LDL-C recomendados também são inferiores a 70 mg/dl, nos doentes com alto risco o valor de LDL-C recomendado é inferior a 100 mg/dl	B1
American Diabetes Association (2016)(Catapano, Graham et al. 2016)	American Diabetes Association defendem o início de terapêutica com estatinas em indivíduos com diabetes e outro fator de risco cardiovascular para um valor alvo inferior a 100mg/dl. Um valor alvo abaixo dos 70 mg/dl é defenido para pacientes com DM e doença cardiovascular. Estas recomendações são para indivíduos com idade superior a 40 anos.	A1
American Association of Clinical Endocrinologists and American	Propõe que em doentes com doença cardiovascular estabelecida e DM o valor recomendado é <55 mg/dl (risco	B1

College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease (2017)(Jellinger, Handelsman et al. 2017)	extremo). Nos doentes com DM e um ou mais fatores de risco define valor alvo de LDL-C <70 mg/dl. E nos doentes com DM sem outros fatores de risco estabelece valor alvo de LDL-C < 100mg/dl.	
Legenda. FR – força de recomendação; NE – nível de evidência		

No estudo “Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial” os autores avaliaram a eficácia e segurança da atorvastatina 10 mg por dia como fármaco para a prevenção primária de eventos cardiovasculares em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 com aumento dos níveis de LDL-C. Os autores verificaram que a atorvastatina 10 mg foi segura e eficaz. A partir dos dados obtidos levantou-se a questão se o nível de LDL devia ou não ser o único indicador de início de terapêutica com estatinas nos doentes com diabetes mellitus tipo 2. Observou-se que o uso da atorvastatina 10 mg foi seguro e que as concentrações séricas de LDL foram substancialmente inferiores aos valores alvo das guidelines da American Diabetes Association, o que levou os autores a concluir que esses valores podem ser redefinidos para valores inferiores (<100 mg). As inferências deste estudo podem não ser diretamente aplicáveis a pacientes com mais de 75 anos pois estes foram excluídos no processo de randomização. (Colhoun, Betteridge et al. 2004)

No artigo “Analysis of efficacy and safety in patients aged 65-75 years at randomization: Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)” que analisa os resultados do CARDS, conclui-se que os benefícios absolutos e relativos da terapia com estatinas em pacientes idosos com diabetes mellitus tipo 2 são substanciais, e que este grupo deveria receber tratamento com estatinas com exceção de contraindicações específicas. (Neil, DeMicco et al. 2006)

No estudo “Reduction in Cardiovascular Events With Atorvastatin in 2,532 Patients With Type 2 Diabetes”, com uma amostra de idade média de 64 anos, os autores concluíram que atorvastatina 10 mg era segura e eficaz no tratamento de doentes com diabetes mellitus tipo 2, hipertensão e dislipidemia. De acordo com os seus resultados aconselham o uso de estatinas na prática clínica em pacientes com diabetes tipo 2 e hipertensão, pelo menos nos doentes com mais de 50 anos e/ou diabetes mellitus diagnosticada há pelo menos 10 anos.(Sever, Poulter et al. 2005)

Os outros estudos revistos não demonstram contra-indicação para o uso de estatinas em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, estes estudos não estudaram novos valores alvo a atingir nos doentes com dislipidemia e diabetes mellitus tipo 2.(Sasaki, Ikeda et al. 2008, Paulsen, Matthesen et al. 2010) Nenhum dos estudos limita os tipos de estatinas a usar. Os mencionados como seguros são atorvastatina 10 mg, sinvastatina 40 mg e pitavastatina 2mg.(Collins, Armitage

et al. 2003, Colhoun, Betteridge et al. 2004, Sever, Poulter et al. 2005, Sasaki, Ikeda et al. 2008, Paulsen, Matthesen et al. 2010)

Em doentes com história de síndrome coronário agudo e diabetes mellitus, a terapia intensiva com estatinas reduz a ocorrência de novos eventos cardíacos. Os autores consideraram que mesmo com terapêutica intensiva de estatinas os doentes não atingiram o alvo previsto de 70 mg/dl de LDL-C e 2mg/dl de proteína C-reativa e que é necessário novas estratégias para os grupos de alto risco. Os dados deste estudo sugerem que pacientes com diabetes mellitus beneficiam de valores alvo de LDL-C inferiores a 100 mg/dl, e em doentes já com história de síndrome coronário agudo o valor alvo deve ser 70 mg/dl. (Ahmed, Cannon et al. 2006)

Tabela VII. Artigos originais

Referência	População	Idade média (anos)	% de idosos	Intervenção	Conclusões	FR e NE
Colhoun, H.M., et al.(2004) (Colhoun, Betteridge et al. 2004) Ensaio clínico randomizado, caso-controlo	2838	61,8	62%*	eficácia de atorvastatina 10 mg/dia na prevenção primária de eventos cardiovasculares major em pacientes com DM tipo 2 com LDL-C aumentado.	Atorvastatina é segura e eficaz a reduzir o risco cardiovascular nos doentes com DM tipo 2.	A1
Sever, P.S., et al. (2005) (Sever, Poulter et al. 2005) Estudo prospetivo	2532	64	68% *	Benefícios da atorvastatina 10 mg/dia para reduzir a C-LDL em doentes com DM tipo 2, e hipertensão arterial controlada e dislipidemia com valores médios, mas já com doença coronária.	Eficaz e bem tolerada.	A1
Collins, R., et al. (2003) (Collins, Armitage et al. 2003) Ensaio clínico randomizado, caso-controlo	5963	62,1 ± 8,9	NR	Compara o uso de sinvastatina 40 mg com placebo redução de LDL e na prevenção de eventos coronários major em doentes com e sem DM.	O tratamento com estatinas deve ser considerado na prática clínica nos doentes com DM tipo 2 com alto risco para eventos cardiovasculares major.	A1

Sasaki, J., et al. (2008) (Sasaki, Ikeda et al. 2008) Ensaio clínico randomizado, com grupos paralelos, não duplamente cego.	173	63,3	NR	Efeitos da pitavastatina 2 mg e da atorvastatina 10 mg na HDL-C e na concentração de outros lípidos e no metabolismo da glicose em japoneses com intolerância à glicose e dislipidemia. A pitavastatina e a atorvastatina não foram comparadas diretamente.	Eficaz na redução do colesterol e boa tolerância.	B2
Paulsen, L., et al. (2010) (Paulsen, Matthesen et al. 2010) Ensaio clínico randomizado, caso-controlo, duplamente cego.	21	62	NR	Testa hipótese de que atorvastatina influenciar TFG, função renal, hormonas vasoativas, pressão arterial e frequência cardíaca em pacientes com DM tipo 2.	Não se detetaram diferenças significativas na TFG, na razão albumina/creatinina, nas hormonas vasoativas, e na pressão arterial devido ao tratamento com atorvastatina. Tratamento agudo com atorvastatina reduz a fração renal de excreção de sódio nos doentes DM tipo 2.	B2
Legenda. NR- não reportado; FR- força de recomendação; NE – nível de evidência; * - percentagem relativa a doentes acima dos 60 anos, incluindo idosos						

Tabela VIII. Meta-análises e estudos de revisão

Referência	Estudos	Intervenção	Conclusões	FR e NE
Neil, H.A., et al. (2006) (Neil, DeMicco et al. 2006)	Artigo de crítica a 1 estudo	Análise “post hoc” que compara segurança e eficácia de atorvastatina entre 1129 doentes com idades entre os 65-75 anos e 1709 doentes mais jovens no estudo CARDS.	Os benefícios absolutos e relativos da terapia com estatinas em pacientes idosos com DM tipo 2 são substanciais, e este grupo deveria receber tratamento com estatinas com exceção de contraindicações específicas.	B2
Ahmed, S., et al. (2006) (Ahmed, Cannon et al. 2006)	Artigo de crítica a um estudo 1 (post-hoc)	Explora o impacto de terapia intensiva com estatinas em doentes	Em doentes com DM tipo 2 e história prévia de SCA a terapia intensiva de estatinas	B2

		com DM tipo 2 e história prévia de SCA pela análise dos dados do “Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy (PROVE IT) TIMI 22 trial”.	reduzia a incidência de eventos cardíacos.	
Kearney, P.M., et al. (2008) (Kearney, Blackwell et al. 2008)	Meta-análise de 14 estudos	Investiga os efeitos preventivos das estatinas e se estes dependem do tipo de diabetes.	Tratamento com estatinas deve ser sugerido a todos os indivíduos com diabetes que têm elevado risco cardiovascular	A1
Legenda. FR- força de recomendação; NE – nível de evidência				

Estatinas na população idosa

Sabemos que estatinas reduzem o morbidade e mortalidade por doença coronária e cerebrovascular nos indivíduos de meia idade, mas a sua eficácia e segurança nos idosos não está comprovada, o que faz surgir entraves ao seu uso na prática clínica.

Há várias razões que podem conduzir a um tratamento insuficiente da dislipidemia nos idosos, nomeadamente: a correlação estatística entre o nível de colesterol e o risco de eventos cardiovasculares que é menor nos idosos do que nas pessoas de meia idade; não há certezas sobre os benefícios de terapia que baixe os níveis de colesterol nos idosos na prática clínica; há preocupação sobre o risco de aumento de incidência de efeitos adversos das estatinas nos idosos; e o cálculo do risco cardiovascular não é tão fiável em idosos, podendo ser subestimado ou superestimado. (Hamilton-Craig, Colquhoun et al. 2015)

O tratamento insuficiente dos idosos com estatinas já foi investigado. Por exemplo no estudo The AusHEART study o uso de estatinas em pacientes com doença coronária é de 60% nos doentes com 50 anos e de 15% nos doentes com 85 anos. A dose de início da estatina também estava inversamente correlacionada com a idade dos pacientes. Doses acima da dose inicial recomendada foram dadas a 60% dos pacientes com idades entre 21-44 anos e a 35% dos pacientes com mais de 85 anos. Contudo o número de doentes que precisam de reduzir o colesterol sanguíneo aumenta com a idade. (Massing, Foley et al. 2003, Hamilton-Craig, Colquhoun et al. 2015)

A lesão muscular é a consequência mais preocupante do uso de estatinas, neste grupo incluímos as mialgias, os sinais de miólise (elevação da creatinina cinase) e a miopatia (elevação de creatinina cinase associado a sintomas musculares).

Nos idosos uma das principais causas de descontinuação de estatinas são as mialgias. (Gurwitz, Go et al. 2016) Como os sintomas musculares são frequentes nos idosos, pode ser difícil distinguir a mialgia com origem no uso de estatinas de outras causas músculo-esqueléticas. (Jacobson 2006)

Num estudo realizado numa amostra de homens e mulheres entre os 70 e 82 anos, com risco aumentado de doença cardiovascular (hipertensos, fumadores ou diabetes) ou com história prévia de evento cardiovascular, observou-se uma redução significativa da ocorrência de doença coronária, mas não houve redução significativa de eventos cerebrovasculares. A percentagem de processos de revascularização e a taxa de internamentos por insuficiência cardíaca não foram significativamente diferentes entre o grupo placebo e o da pravastatina. A percentagem de morte por todas as causas também não foi diferente entre os grupos, mas a morte por doença coronária reduziu em 24% no grupo com a estatina. Os autores deste estudo sugerem que a estratégia para reduzir o risco vascular através do uso de estatinas também deve ser aplicada aos idosos. (Shepherd, Blauw et al.)

Na meta-análise de 8 estudos clínicos (Savarese, Gotto et al. 2013) randomizados comparou-se o efeito das estatinas vs placebo na prevenção de eventos cardiovasculares fatais e não fatais, na prevalência de enfarte do miocárdio, de acidentes vasculares cerebrais e cancro *de novo*, em pessoas idosas sem doença cardiovascular estabelecida. Englobou um total de 24674 indivíduos com idade média de $73 \pm 2,9$ anos. Os dados mostraram uma diminuição significativa do risco de ocorrência de enfartes do miocárdio bem como do risco de ocorrência de acidentes vasculares cerebrais. Não houve diferenças estatisticamente significativas na incidência de cancro de novo entre os dois grupos.

Nos doentes idosos polimedicados surge também a questão de interação entre os diferentes fármacos. Um estudo realizado na Bulgária recomenda que nos idosos polimedicados sejam usadas estatinas menos passíveis de causar interações medicamentosas, como a pravastatina, a fluvastatina e a rosuvastatina. E destaca a interação entre a sinvastatina e acetocumarol. (Zhelyazkova-Savova, Gancheva et al. 2014)

Num estudo sobre o efeito da atorvastatina nos músculos em idosos, conclui-se que os idosos a realizar atorvastatina podem participar em vários tipos de atividade física, inclusive atividades de alta intensidade que podem provocar lesão muscular, sem um impacto negativo na função e adaptação muscular. (Panayiotou, Paschalis et al. 2013) Uma meta-análise sobre a incidência de miopatia nos idosos a fazer estatinas concluiu que os resultados obtidos sugeriam que as estatinas eram relativamente seguras nos idosos quanto aos efeitos secundários a nível muscular. Nenhum estudo reportou aumento da taxa de mortalidade nos doentes a fazer

estatinas e a ocorrência de rabdomiólise é um efeito adverso muito raro nos idosos. Com a exceção do PROSPER, os autores alertam que os dados dos outros estudos foram obtidos por análise de subgrupos visto a amostra não ser só composta por idosos, o que constitui uma limitação da análise feita. Desta forma os resultados devem ser interpretados com precaução. (Iwere and Hewitt 2015)

Tabela IX. Artigos originais

Referência	População	Idade média (anos)	%	Intervenções	Conclusões	FR e NE
Massing, M.W. (Massing, Foley et al. 2003) Estudo prospectivo	43813	68,5±0,0	NR	Doentes idosos com risco cardiovascular e com ou sem diagnóstico de DM são tratados com estatinas de forma adequada para o seu nível de risco cardiovascular.	Os doentes são tratados de forma insuficiente.	A1
Panayiotou, G., et al.(Panayiotou, Paschalis et al. 2013) Estudo observacional	28	66	100	Efeitos do exercício excêntrico e repetido em doentes idosos a realizar terapêutica de estatinas.	Os idosos sob terapêutica de estatinas podem participar nas atividades físicas mais intensas sem efeito negativo na função e adaptação muscular.	B2
Shepherd, J., et al.(Trompet, Van Vliet et al. 2010) Ensaio clínico randomizado, caso-controlo	5804	75,4 ± 3,3	100	Benefícios da pravastatina em idosos com comorbilidades e com ou sem risco de doença cardiovascular e AVC	A pravastatina reduz a incidência de eventos cerebrovasculares nos idosos com comorbilidades.	A1
Zhelyazkova-Savova, M., et al. (2014) (Zhelyazkova-Savova, Gancheva et al. 2014)	572	65	NR	Compara a proporção de pacientes expostos a co prescrição na adiabetes mellitusissão e na alta hospitalar e as interações	Durante a estadia no hospital a co prescrição de fármacos aumentou mais do que diminui. A interação farmacológica mais	B2

Estudo observacional retrospectivo.				farmacológicas entre estatinas e outros fármacos.	encontrada foi com o acenocumarol.	
Legenda. FR- força de recomendação; NE – nível de evidência						

Tabela X. Meta-análises e artigos de revisão.				
Referência	Tipo de artigo	Intervenção	Conclusões	FR e NE
Hamilton-Craig, I., et al. (2015) (Hamilton-Craig, Colquhoun et al. 2015)	Artigo de revisão	Sumariza o conhecimento atual sobre o controlo de dislipidemia em pacientes idosos	O uso de estatinas em idosos mostram efeitos semelhantes aos da população geral. Propõe várias situações onde a terapêutica com estatinas está indicada em idosos. Considera as estatinas como úteis na prevenção primária e secundária de eventos cardiovasculares.	A1
Jacobson, T.A. (2006) (Jacobson 2006)	Artigo de revisão	Segurança das estatinas em idosos com comorbilidades.	As estatinas são seguras nos idosos, na prevenção primária e secundária de eventos cardiovasculares. A fluvastatina parece ser a que tem menor risco de miopatia quando combinada com fibratos em idosos.	A1
Iwere, R.B. (2015) (Iwere and Hewitt 2015)	Meta-análise de 8 estudos	Determina o risco de miopatia em indivíduos idosos a realizar terapêutica com estatinas .	De acordo com os resultados as estatinas são relativamente seguras nos idosos. A incidência de rabdomiólise aumenta ligeiramente, embora seja um evento raro. A incidência de miopatia não foi maior nos idosos. Os autores concluem que as estatinas devem ser prescritas aos idosos sem receio.	B2
Zoungas, S., et al. (2014) (Zoungas, Curtis et al. 2014)	Artigo de revisão	Uso de estatinas na prevenção de eventos cardiovasculares agudos, em indivíduos com mais de 70 anos com risco cardiovascular aumentado	Nos idosos mais velhos a eficácia das estatinas é incerta.	A1
Savarese, G., et al. (Savarese,	Meta-análise de 8 estudos	Efeito das estatinas na	As estatinas reduzem a incidência de eventos cardiovasculares mas não	A1

Gotto et al. 2013) (2013)		mortalidade por todas as causas e na ocorrência de eventos cardiovasculares em idosos sem doença cardiovascular previamente estabelecida.	aumentam de forma significativa a vida dos doentes idosos com elevado risco cardiovascular e sem doença cardiovascular previamente estabelecida.	
Legenda. FR- força de recomendação; NE – nível de evidência;				

Discussão

Em 2015 a esperança média de vida em Portugal foi de 80,41 anos e a esperança média de vida aos 65 anos foi de 19,19 anos. Estes dados representam um aumento progressivo da população idosa, impondo aos médicos a necessidade de disporem, cada vez mais, de melhores opções terapêuticas para estes doentes.

Da literatura revista podemos afirmar que as estatinas são seguras no tratamento da dislipidemia e prevenção primária e secundária dos eventos cardiovasculares nos idosos com insuficiência renal crónica (força de recomendação A, nível de evidência 1).

Para os doentes com IRC o tratamento com estatinas e a dose de estatina a administrar depende da TFG dos mesmos.

As evidências obtidas dos artigos de revisão, meta-análises e guidelines concordam que nos doentes com TFG > 60 ml/min/1.73 m² (estádios 1 e 2) a dose de estatinas a usar é idêntica à da população em geral e nos doentes com TFG < 60 ml/min/1.73 m² (estádios 3, 4) há limitação nas doses e tipo de estatina a usar. (força de recomendação A, nível de evidência 1). No estadio 5 não se recomenda o uso de estatinas. (força de recomendação A, nível de evidência 2). Algumas estatinas e doses são aprovadas como seguras quando TFG < 60 ml/min/1.73 m², são exemplos a fluvastatina 80 mg, a atorvastatina 20 mg, a rosuvastatina 10 mg, a sinvastatina 20 mg + ezetimibe 10mg, a pravastatina 40 mg, a sinvastatina 40 mg, e a pitavastatina 2 mg.

Nos doentes com IRC estádios 3 a 5 há maior ocorrência de efeitos adversos na utilização de doses mais altas de estatina, nestes doentes é uma boa alternativa a utilização de estatina + 10 mg/dia de ezetimibe (força de recomendação B, nível de evidência 2).

Os doentes em hemodiálise não devem iniciar o tratamento com estatinas (força de recomendação B, nível de evidência 2). Em pacientes que já tomam estatinas e que entretanto iniciaram hemodiálise não há evidência que apoie a descontinuação das mesmas. (força de recomendação C, nível de evidência 2).

Nos doentes transplantados renais o tratamento com estatina também pode ser realizado (força de recomendação B, nível de evidência 2).

Nos artigos revistos não foram estudados novos alvos terapêuticos para a dislipidemia na IRC nos idosos. Foram revistas as guidelines da DGS, ESC/EAS e da IAS para a dislipidemia e estas não definem valores alvo para os idosos com IRC diferentes dos da população com IRC. As guidelines da ESC/EAS e da DGS recomendam um valor alvo de LDL-C de 70 mg/dl para a IRC moderada a grave e a IAS apenas recomenda um valor de LDL-C inferior a 100 mg/dl para todos os doentes com IRC.

De acordo com a literatura revista os pacientes com hipertensão parecem beneficiar com a administração de estatinas, independentemente do nível de colesterol e do efeito antihipertensor das mesmas e estas são consideradas seguras. (força de recomendação A e nível de evidência 1). Nenhum dos estudos revistos estudou novos valores alvo para os níveis de colesterol nos doentes idosos com HTA. Também não foram utilizadas doses de estatinas diferentes das usadas na população geral.

Foi apontado um possível efeito anti hipertensor das estatinas. Contudo os estudos não são unânimes sobre o efeito anti hipertensor das mesmas. (força de recomendação B e nível de evidência 2).

As estatinas revelaram-se seguras e eficazes no tratamento de dislipidemia e prevenção de eventos cardiovasculares, inclusive na população idosa (força de recomendação A e nível de evidência 1).

Os artigos e guidelines revistos apontam para valores alvo no tratamento da dislipidemia nos doentes diabéticos diferentes da população geral. Nestes doentes e com, pelo menos, um outro fator de risco, estabelece-se um valor alvo de LDL-C < 70mg/dl. Para aqueles sem outro fator de risco associado recomenda-se um valor alvo de LDL-C < 100 mg/dl. (força de recomendação A e nível de evidência 1).

Segundo alguns autores ainda se pode considerar outro grupo de doentes com diabetes mellitus e doença cardiovascular já estabelecida, para o qual se indica um valor alvo de LDL-C de 50 mg/dl (força de recomendação B e nível de evidência 2).

Nenhum estudo ou guidelines limitou as doses de estatina ou tipo de estatina a usar nos idosos com diabetes mellitus (força de recomendação B e nível de evidência 2).

As estatinas não são usadas adequadamente nos idosos por receio dos efeitos adversos. No entanto a literatura revista não mostrou diferença estatisticamente significativa na ocorrência de efeitos adversos entre a população geral e os idosos (força de recomendação A e nível de evidência 1).

Não se encontrou indicação para o uso de doses ou tipos específicos de estatinas na população idosa (força de recomendação B e nível de evidência 2). Os valores alvo de LDL-C para esta faixa etária são os definidos para a população geral e podem variar de acordo com as suas

comorbilidades, como a diabetes mellitus e a IRC (força de recomendação A e nível de evidência 1).

Nos idosos o tratamento deve ser iniciado sempre com doses baixas e aumentá-las progressivamente se necessário. É também preciso analisar a relação custo benefício, onde para além das questões fisiológicas também temos que ponderar as condições sócio económicas do doente e se estas lhe permitem a manutenção do tratamento em longos períodos bem como a realização de exames clínicos e laboratoriais periódicos.

Atendendo à redução fisiológica da reserva funcional nos idosos e conseqüentemente risco acrescido de iatrogenia a prevenção quaternária é especialmente importante nestas faixas etárias. É imperativo ético ter a certeza de que os benefícios de qualquer intervenção são maiores que os riscos. No caso em particular das estatinas temos que considerar que estas para começarem a surtir efeito cardiovascular têm que ter pelo menos 3 a 5 anos de utilização contínua. Desta forma ao prescrever uma estatina a um idoso também devemos atender à sua idade e esperança de vida e comorbilidades.

Agradecimentos

À Doutora Maria da Conceição da Costa Outeirinho, expresseo o meu profundo agradecimento pela sua orientação, disponibilidade e apoio ao longo deste projeto.

Obrigada

Bibliografia

- 019/2011, N. D. (Atualizada em 2017). "Abordagem Terapêutica das Dislipidemias no Adulto." Adhyaru, B. B. and T. A. Jacobson (2015). "New cholesterol guidelines for the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a comparison of the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association cholesterol guidelines with the 2014 National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia." *Cardiol Clin* **33**(2): 181-196.
- Ahmed, S., C. P. Cannon, S. A. Murphy and E. Braunwald (2006). "Acute coronary syndromes and diabetes: Is intensive lipid lowering beneficial? Results of the PROVE IT-TIMI 22 trial." *Eur Heart J* **27**(19): 2323-2329.
- Baigent, C., M. J. Landray, C. Reith, J. Emberson, D. C. Wheeler, C. Tomson, C. Wanner, V. Krane, A. Cass, J. Craig, B. Neal, L. Jiang, L. S. Hooi, A. Levin, L. Agodoa, M. Gaziano, B. Kasiske, R. Walker, Z. A. Massy, B. Feldt-Rasmussen, U. Krairittichai, V. Ophascharoensuk, B. Fellstrom, H. Holdaas, V. Tesar, A. Wiecek, D. Grobbee, D. de Zeeuw, C. Gronhagen-Riska, T. Dasgupta, D. Lewis, W. Herrington, M. Mafham, W. Majoni, K. Wallendszus, R. Grimm, T. Pedersen, J. Tobert, J. Armitage, A. Baxter, C. Bray, Y. Chen, Z. Chen, M. Hill, C. Knott, S. Parish, D. Simpson, P. Sleight, A. Young and R. Collins (2011). "The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial." *Lancet* **377**(9784): 2181-2192.
- Bruckert, E. and J. Ferrieres (2014). "Evidence supporting primary prevention of cardiovascular diseases with statins: Gaps between updated clinical results and actual practice." *Arch Cardiovasc Dis* **107**(3): 188-200.
- Brunzell, J. D., M. Davidson, C. D. Furberg, R. B. Goldberg, B. V. Howard, J. H. Stein and J. L. Witztum (2008). "Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation." *Diabetes Care* **31**(4): 811-822.
- Cameron, A. C., N. N. Lang and R. M. Touyz (2016). "Drug Treatment of Hypertension: Focus on Vascular Health." *Drugs* **76**(16): 1529-1550.
- Cardiology, E. S. o. (2016). "DYSLIPIDAEMIAS 2016 (MANAGEMENT OF) ESC Clinical Practice Guidelines." Catapano, A. L., I. Graham, G. De Backer, O. Wiklund, M. J. Chapman, H. Drexel, A. W. Hoes, C. S. Jennings, U. Landmesser, T. R. Pedersen, Z. Reiner, G. Riccardi, M. R. Taskinen, L. Tokgozoglou, W. M. Verschuren, C. Vlachopoulos, D. A. Wood and J. L. Zamorano (2016). "2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)." *Atherosclerosis* **253**: 281-344.
- Chou, R., T. Dana, I. Blazina, M. Daeges and T. L. Jeanne (2016). "Statins for Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force." *Jama* **316**(19): 2008-2024.
- Colhoun, H. M., D. J. Betteridge, P. N. Durrington, G. A. Hitman, H. A. Neil, S. J. Livingstone, M. J. Thomason, M. I. Mackness, V. Charlton-Menys and J. H. Fuller (2004). "Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial." *Lancet* **364**(9435): 685-696.
- Collins, R., J. Armitage, S. Parish, P. Sleight and R. Peto (2003). "MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial." *Lancet* **361**(9374): 2005-2016.
- Falk, E. (2006). "Pathogenesis of Atherosclerosis." *Journal of the American College of Cardiology* **47**(8, Supplement): C7-C12.
- Fellstrom, B. C., A. G. Jardine, R. E. Schmieder, H. Holdaas, K. Bannister, J. Beutler, D. W. Chae, A. Chevaile, S. M. Cobbe, C. Gronhagen-Riska, J. J. De Lima, R. Lins, G. Mayer, A. W. McMahon, H. H. Parving, G. Remuzzi, O. Samuelsson, S. Sonkodi, D. Sci, G. Suleymanlar, D. Tsakiris, V. Tesar, V. Todorov, A. Wiecek, R. P. Wuthrich, M. Gottlow, E. Johnsson and F. Zannad (2009). "Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis." *N Engl J Med* **360**(14): 1395-1407.

Franklin, S. S. and N. D. Wong (2013). "Hypertension and cardiovascular disease: contributions of the framingham heart study." *Glob Heart* **8**(1): 49-57.

Golomb, B. A. and M. A. Evans (2008). "Statin adverse effects: A review of the literature and evidence for a mitochondrial mechanism." *American Journal of Cardiovascular Drugs* **8**(6): 373-418.

Gouni-Berthold, I. and H. K. Berthold (2015). "Treatment of Cardiovascular Risk Factors in Women." *Curr Med Chem* **22**(31): 3580-3596.

Grobbee, D. E. and M. L. Bots (2003). "Statin treatment and progression of atherosclerotic plaque burden." *Drugs* **63**(9): 893-911.

Gurwitz, J. H., A. S. Go and S. P. Fortmann (2016). "Statins for primary prevention in older adults: Uncertainty and the need for more evidence." *JAMA* **316**(19): 1971-1972.

Hamilton-Craig, I., D. Colquhoun, K. Kostner, S. Woodhouse and M. d'Emden (2015). "Lipid-modifying therapy in the elderly." *Vasc Health Risk Manag* **11**: 251-263.

Harbin, M., A. Amadio and A. Tejani (2014). "Critical appraisal of the SHARP trial: the results may be dull." *Clin Ther* **36**(12): 2112-2117.

Hippisley-Cox, J. and C. Coupland (2010). "Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the QResearch database." *Bmj* **340**: c2197.

Holdaas, H., I. Holme, R. E. Schmieder, A. G. Jardine, F. Zannad, G. E. Norby and B. C. Fellstrom (2011). "Rosuvastatin in diabetic hemodialysis patients." *J Am Soc Nephrol* **22**(7): 1335-1341.

Hou, W., J. Lv, V. Perkovic, L. Yang, N. Zhao, M. J. Jardine, A. Cass, H. Zhang and H. Wang (2013). "Effect of statin therapy on cardiovascular and renal outcomes in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis." *Eur Heart J* **34**(24): 1807-1817.

Ikdahl, E., S. Rollefstad, J. Hisdal, I. C. Olsen, T. R. Pedersen, T. K. Kvien and A. G. Semb (2016). "Sustained Improvement of Arterial Stiffness and Blood Pressure after Long-Term Rosuvastatin Treatment in Patients with Inflammatory Joint Diseases: Results from the RORA-AS Study." *PLoS One* **11**(4): e0153440.

Iwere, R. B. and J. Hewitt (2015). "Myopathy in older people receiving statin therapy: a systematic review and meta-analysis." *Br J Clin Pharmacol* **80**(3): 363-371.

Jacobson, T. A. (2006). "Overcoming 'ageism' bias in the treatment of hypercholesterolaemia : a review of safety issues with statins in the elderly." *Drug Saf* **29**(5): 421-448.

Jellinger, P. S., Y. Handelsman, P. D. Rosenblit, Z. T. Bloomgarden, V. A. Fonseca, A. J. Garber, G. Grunberger, C. K. Guerin, D. S. H. Bell, J. I. Mechanick, R. Pessah-Pollack, K. Wyne, D. Smith, E. A. Brinton, S. Fazio and M. Davidson (2017). "AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF DYSLIPIDEMIA AND PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASE." *Endocr Pract* **23**(Suppl 2): 1-87.

Kanaki, A. I., P. A. Sarafidis, P. I. Georgianos, K. Kanavos, I. M. Tziolas, P. E. Zebekakis and A. N. Lazaridis (2013). "Effects of low-dose atorvastatin on arterial stiffness and central aortic pressure augmentation in patients with hypertension and hypercholesterolemia." *Am J Hypertens* **26**(5): 608-616.

Kang, S., Y. Wu and X. Li (2004). "Effects of statin therapy on the progression of carotid atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis." *Atherosclerosis* **177**(2): 433-442.

Kearney, P. M., L. Blackwell, R. Collins, A. Keech, J. Simes, R. Peto, J. Armitage and C. Baigent (2008). "Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis." *Lancet* **371**(9607): 117-125.

Khedri, M., K. Szummer, J. J. Carrero, T. Jernberg, M. Evans, S. H. Jacobson and J. Spaak (2017). "Systematic underutilisation of secondary preventive drugs in patients with acute coronary syndrome and reduced renal function." *Eur J Prev Cardiol* **24**(7): 724-734.

Kim, J. J., D. R. Langworthy and E. K. Hennessey (2014). "Clinical implications of statin therapy in patients undergoing hemodialysis." *American Journal of Health-System Pharmacy* **71**(9): 703-710.

Kolovou, G. D., K. K. Anagnostopoulou and D. V. Cokkinos (2005). "Pathophysiology of dyslipidaemia in the metabolic syndrome." *Postgrad Med J* **81**(956): 358-366.

Kreisberg, R. A. and S. Kasim (1987). "Cholesterol metabolism and aging." *The American Journal of Medicine* **82**(1 SUPPL. 2): 54-60.

Kuklinska, A. M., B. Mroczko, W. J. Musial, R. Sawicki, A. Kozieradzka, M. Usowicz-Szarynska, K. Kaminski, M. Knapp and M. Szmitkowski (2010). "Hypotensive effect of atorvastatin is not related to changes in inflammation and oxidative stress." *Pharmacol Rep* **62**(5): 883-890.

Lim, S. Y. (2013). "Role of Statins in Coronary Artery Disease." *Chonnam Medical Journal* **49**(1): 1-6.

Mahmood, S. S., D. Levy, R. S. Vasani and T. J. Wang (2014). "The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective." *Lancet* **383**(9921): 999-1008.

Mallika, V., B. Goswami and M. Rajappa (2007). "Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: A clinicobiochemical perspective." *Angiology* **58**(5): 513-522.

Mancia, G., G. Parati, M. Revere, G. Bilo, A. Giuliano, F. Veglia, G. Crepaldi and A. Zanchetti (2010). "Statins, antihypertensive treatment, and blood pressure control in clinic and over 24 hours: evidence from PHYLLIS randomised double blind trial." *Bmj* **340**: c1197.

Manisty, C., J. Mayet, R. J. Tapp, P. S. Sever, N. Poulter, G. T. S. A. Mc and A. D. Hughes (2009). "Atorvastatin treatment is associated with less augmentation of the carotid pressure waveform in hypertension: a substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT)." *Hypertension* **54**(5): 1009-1013.

Mansi, I. A., E. M. Mortensen, M. J. Pugh, M. Wegner and C. R. Frei (2013). "Incidence of musculoskeletal and neoplastic diseases in patients on statin therapy: results of a retrospective cohort analysis." *Am J Med Sci* **345**(5): 343-348.

Marz, W., B. Genser, C. Drechsler, V. Krane, T. B. Grammer, E. Ritz, T. Stojakovic, H. Scharnagl, K. Winkler, I. Holme, H. Holdaas and C. Wanner (2011). "Atorvastatin and low-density lipoprotein cholesterol in type 2 diabetes mellitus patients on hemodialysis." *Clin J Am Soc Nephrol* **6**(6): 1316-1325.

Massing, M. W., K. A. Foley, C. A. Sueta, M. Chowdhury, D. P. Biggs, C. M. Alexander and R. J. Simpson, Jr. (2003). "Trends in lipid management among patients with coronary artery disease: has diabetes received the attention it deserves?" *Diabetes Care* **26**(4): 991-997.

McTaggart, F. and P. Jones (2008). "Effects of statins on high-density lipoproteins: A potential contribution to cardiovascular benefit." *Cardiovascular Drugs and Therapy* **22**(4): 321-338.

Messow, C. M. (2017). "Meta-analysis of statins in chronic kidney disease: who benefits?"

Miller, M. (2009). "Dyslipidemia and cardiovascular risk: The importance of early prevention." *QJM* **102**(9): 657-667.

Musunuru, K. (2010). "Atherogenic dyslipidemia: Cardiovascular risk and dietary intervention." *Lipids* **45**(10): 907-914.

National Guideline, C. (2016). National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. *Multimorbidity: Assessment, Prioritisation and Management of Care for People with Commonly Occurring Multimorbidity*. London, National Institute for Health and Care Excellence (UK) Copyright (c) National Institute for Health and Care Excellence, 2016.

Neil, H. A., D. A. DeMicco, D. Luo, D. J. Betteridge, H. M. Colhoun, P. N. Durrington, S. J. Livingstone, J. H. Fuller and G. A. Hitman (2006). "Analysis of efficacy and safety in patients aged 65-75 years at randomization: Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)." *Diabetes Care* **29**(11): 2378-2384.

Nichols, M., N. Townsend, P. Scarborough and M. Rayner (2014). "Cardiovascular disease in Europe 2014: Epidemiological update." *European Heart Journal* **35**(42): 2950-2959.

Noyes, A. M. and P. D. Thompson (2014). "A systematic review of the time course of atherosclerotic plaque regression." *Atherosclerosis* **234**(1): 75-84.

Palmer, S. C., S. D. Navaneethan, J. C. Craig, D. W. Johnson, V. Perkovic, J. Hegbrant and G. F. Strippoli (2014). "HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis." *Cochrane Database Syst Rev*(5): Cd007784.

Palmer, S. C., S. D. Navaneethan, J. C. Craig, V. Perkovic, D. W. Johnson, S. U. Nigwekar, J. Hegbrant and G. F. Strippoli (2014). "HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients." *Cochrane Database Syst Rev*(1): Cd005019.

Panayiotou, G., V. Paschalis, M. G. Nikolaidis, A. A. Theodorou, C. K. Deli, N. Fotopoulou, I. G. Fatouros, Y. Koutedakis, M. Sampanis and A. Z. Jamurtas (2013). "No adverse effects of statins on muscle function and health-related parameters in the elderly: an exercise study." *Scand J Med Sci Sports* **23**(5): 556-567.

Paulsen, L., S. K. Matthesen, J. N. Bech, J. Starklint and E. B. Pedersen (2010). "Acute effects of atorvastatin on glomerular filtration rate, tubular function, blood pressure, and vasoactive hormones in patients with type 2 diabetes." *J Clin Pharmacol* **50**(7): 816-822.

Pordata. (2017, 2017-04-27). "Óbitos por algumas causas de morte (%) - Portugal." Retrieved 16/05, 2017, from [http://www.pordata.pt/Portugal/%C3%93bitos+por+algumas+causas+de+morte+\(percentagem\)-758](http://www.pordata.pt/Portugal/%C3%93bitos+por+algumas+causas+de+morte+(percentagem)-758).

Prandin, M. G., A. F. Cicero, A. Dormi, M. Veronesi, E. R. Cosentino and C. Borghi (2010). "Prospective evaluation of the effect of statins on blood pressure control in hypertensive patients in clinical practice." *Nutr Metab Cardiovasc Dis* **20**(7): 512-518.

Redberg, R. F. and M. H. Katz (2012). "Healthy men should not take statins." *Jama* **307**(14): 1491-1492.

Roberts, W. C. (2000). "Twenty questions on atherosclerosis." *Proc (Bayl Univ Med Cent)* **13**(2): 139-143.

Rump, L. C., E. Baranova, B. Okopien, M. Weisskopf, A. Kandra and P. Ferber (2008). "Coadministration of valsartan 160 and 320 mg and simvastatin 20 and 40 mg in patients with hypertension and hypercholesterolemia: a multicenter, 12-week, double-blind, double-dummy, parallel-group superiority study." *Clin Ther* **30**(10): 1782-1793.

Rysz, J., A. Gluba-Brzózka, M. Banach and A. Więcek (2015). "Should we use statins in all patients with chronic kidney disease without dialysis therapy? The current state of knowledge." *International Urology and Nephrology* **47**(5): 805-813.

Sasaki, J., Y. Ikeda, T. Kuribayashi, K. Kajiwara, S. Biro, K. Yamamoto, M. Ageta, S. Kobori, T. Saikawa, T. Otonari and S. Kono (2008). "A 52-week, randomized, open-label, parallel-group comparison of the tolerability and effects of pitavastatin and atorvastatin on high-density lipoprotein cholesterol levels and glucose metabolism in Japanese patients with elevated levels of low-density lipoprotein cholesterol and glucose intolerance." *Clin Ther* **30**(6): 1089-1101.

Savarese, G., A. M. Gotto, Jr., S. Paolillo, C. D'Amore, T. Losco, F. Musella, O. Scala, C. Marciano, D. Ruggiero, F. Marsico, G. De Luca, B. Trimarco and P. Perrone-Filardi (2013). "Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: a meta-analysis." *J Am Coll Cardiol* **62**(22): 2090-2099.

Sever, P. S., N. R. Poulter, B. Dahlof, H. Wedel, R. Collins, G. Beevers, M. Caulfield, S. E. Kjeldsen, A. Kristinsson, G. T. McInnes, J. Mehlsen, M. Nieminen, E. O'Brien and J. Ostergren (2005). "Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--lipid-lowering arm (ASCOT-LLA)." *Diabetes Care* **28**(5): 1151-1157.

Shepherd, J., G. J. Blauw, M. B. Murphy, E. L. E. M. Bollen, B. M. Buckley, S. M. Cobbe, I. Ford, A. Gaw, M. Hyland, J. W. Jukema, A. M. Kamper, P. W. Macfarlane, A. E. Meinders, J. Norrie, C. J. Packard, I. J. Perry, D. J. Stott, B. J. Sweeney, G. Twomey and R. G. J. Westendorp "Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial." *The Lancet* **360**(9346): 1623-1630.

Shepherd, J., J. J. Kastelein, V. Bittner, P. Deedwania, A. Breazna, S. Dobson, D. J. Wilson, A. Zuckerman and N. K. Wenger (2008). "Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease: the TNT (Treating to New Targets) study." *J Am Coll Cardiol* **51**(15): 1448-1454.

Singh, R. B., S. A. Mengi, Y. J. Xu, A. S. Arneja and N. S. Dhalla (2002). "Pathogenesis of atherosclerosis: A multifactorial process." *Experimental and Clinical Cardiology* **7**(1): 40-53.

Society, I. A. (2013, 25 julho 2013). "An International Atherosclerosis Society (IAS) Position Paper: Global Recommendations for the Management of Dyslipidemia." Retrieved 20/05, 2017.

Strippoli, G. F. M. (2009). "Effects of statins in patients with chronic kidney disease: Meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials (BMJ (2008) 336, (645-651) DOI: 10.1136/bmj.39472.580984.AE)." *BMJ (Online)* **339**(7719): 510.

Suzuki, H., Y. Watanabe, H. Kumagai and H. Shuto (2013). "Comparative efficacy and adverse effects of the addition of ezetimibe to statin versus statin titration in chronic kidney disease patients." *Ther Adv Cardiovasc Dis* **7**(6): 306-315.

Thomopoulos, C., G. Parati and A. Zanchetti (2015). "Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs--overview and meta-analyses." *J Hypertens* **33**(2): 195-211.

Tonelli, M., F. Sacks, M. Pfeffer, F. Lopez-Jimenez, G. S. Jhangri and G. Curhan (2006). "Effect of pravastatin on blood pressure in people with cardiovascular disease." J Hum Hypertens **20**(8): 560-565.

Tonelli, M. A. and C. Wanner (2013). "Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) lipid work group. KDIGO clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney disease." Kidney International Supplements **3**(3): 1-315.

Trompet, S., P. Van Vliet, A. J. M. De Craen, J. Jolles, B. M. Buckley, M. B. Murphy, I. Ford, P. W. MacFarlane, N. Sattar, C. J. Packard, D. J. Stott, J. Shepherd, E. L. E. M. Bollen, G. J. Blauw, J. W. Jukema and R. G. J. Westendorp (2010). "Pravastatin and cognitive function in the elderly. Results of the PROSPER study." Journal of Neurology **257**(1): 85-90.

Wanner, C., V. Krane, W. Marz, M. Olschewski, J. F. Mann, G. Ruf and E. Ritz (2005). "Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis." N Engl J Med **353**(3): 238-248.

Wu, N.-Q. and J.-J. Li (2016). "Clinical considerations of lipid target and goal in dyslipidemia control." Chronic Diseases and Translational Medicine **2**(1): 3-6.

Zhelyazkova-Savova, M., S. Gancheva and V. Sirakova (2014). "Potential statin-drug interactions: prevalence and clinical significance." Springerplus **3**: 168.

Zhou, Q. and J. K. Liao (2010). "Pleiotropic effects of statins. - Basic research and clinical perspectives." Circ J **74**(5): 818-826.

Zoungas, S., A. Curtis, A. Tonkin and J. McNeil (2014). "Statins in the elderly: an answered question?" Curr Opin Cardiol **29**(4): 372-380.